HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours

(Actualisation)

Recommandation de bonne pratique

Mai 2014

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

L’équipe

Ce document a été réalisé par Mme Joëlle Favre-Bonté, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille Cecchin documentaliste, avec l’aide de Mme Sylvie Lascols.

L’organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Sladana Praizovic.

Pour tout contact au sujet de ce document :
Tél. : 01 55 93 71 51
Fax : 01 55 93 74 37
Courriel : contact.sbpp@has-sante.fr

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en mars 2014

Sommaire

Tableau 1. Abréviations, acronymes	
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Cnamts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CIM	Classification internationale des maladies
CMP	Centre médico-psychologique
DREES	Direction de la recherche, des études, de l’évaluation et des statistiques
DSM-5	Classification *Diagnostic and statistical manual* 5
EDC	Épisode dépressif caractérisé
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
IMAO	Inhibiteur de la mono-amine oxydase (MAO), sélectif ou non de MAO-A
IRSN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
OR	*Odd ratio*
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGR européen	Plan de gestion des risques européen
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SMPG	Enquête « Santé mentale en population générale »
TS	Tentative de suicide

1. Présentation du thème

1.1 Saisine

Cette note de cadrage vise à présenter le projet d'actualisation des Recommandations de bonne pratique « Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire » publiées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES-devenue la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2002 (1).
Cette actualisation est une autosaisine de la HAS. La demande initiale des recommandations sur la prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire émanait de l'Union régionale des médecins libéraux d'Île-de-France.

1.2 Contexte

L'actualisation de ces recommandations entre dans le cadre :

- du Programme pluriannuel relatif à la psychiatrie et à la santé mentale de la HAS : orientations 2013-2016 ;
- du Programme national d'actions contre le suicide 2011-2014 (2) ;
- du Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2011-2015 (3) qui dans son axe 4 demande à poursuivre le développement de recommandations de bonnes pratiques.

Une recommandation de bonne pratique est en cours d'élaboration par la HAS sur la « Dépression de l'adolescent : repérage, diagnostic et prise en charge initiale »[1].

La prise en charge de cet épisode dépressif majeur s'inscrit dans la prévention globale du risque suicidaire.

Le terme « caractérisé » est préféré dans les recommandations de 2007 (4) au terme « majeur », traduction inappropriée du terme anglo-saxon « major » qui ne préjuge pas en anglais de la sévérité de l'épisode dépressif. Les critères de la Classification internationale des maladies (CIM-10) (5) et de la classification nord-américaine *Diagnostic and statistical manual* 5 (DSM-5)[2] (6) de l'épisode dépressif caractérisé sont présentés en annexe 1.

En France, ces épisodes dépressifs caractérisés ont un retentissement important en termes d'état de santé, de qualité de vie du sujet et de son entourage et de coût pour la société. Les troubles dépressifs, dans leur ensemble, restent la principale cause de suicide.

Selon l'étude publiée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) (7), la dépression, cause importante de morbidité et de mortalité, peut avoir des répercussions non négligeables sur la vie affective, sociale et professionnelle.

Le rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la santé dans le monde en 2001 :
« La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs » (8) indique :

- en Europe, la part des dépenses consacrées aux troubles mentaux dans le coût total des services de santé se situerait entre 20 % et 25 %, en ne tenant compte que des hospitalisations ;
- les troubles mentaux constituent une des plus lourdes charges en termes de morbidité dans le monde, affectant environ 450 millions de personnes. Les souffrances engendrées par les problèmes de santé mentale ainsi que les répercussions économiques et sociales sont

[1] Haute Autorité de Santé. Dépression de l'adolescent : repérage, diagnostic et prise en charge initiale. A paraître. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

[2] Traduction en cours de validation

considérables. Le coût annuel cumulé des troubles mentaux aux États Unis représenterait environ 2,5 % du produit national brut.

Au niveau mondial, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère qu'en 2020, la dépression sera l'affection qui après les maladies cardiovasculaires, entrainera les plus gros coûts de santé. D'après l'OMS, le trouble dépressif majeur sera la première cause d'incapacité en 2030 (9, 10).

1.3 Épidémiologie

► L'épisode dépressif caractérisé

D'après la publication de la DREES (11), la dépression est l'une des maladies psychiques les plus répandues en France. La dépression concernerait plus de 3 millions de personnes (11, 12). Sa prévalence est estimée entre 5 % et 12 % selon les sources et les outils de mesure utilisés (11).
Près de 1,5 millions de personnes sont concernées par des épisodes d'intensité sévère. Près de 8 millions de Français ont vécu ou vivront une dépression au cours de leur vie (13, 14).

L'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) a publié une enquête en 2012 « La dépression en France (2005-2010) » (15). Selon cette enquête, en 2010, 7,5 % des Français âgés de 15 à 85 ans ont souffert de dépression au cours des 12 derniers mois. La prévalence de la dépression est présentée dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2. Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) en population générale en France à partir des Baromètres santé 2005 et 2010 (15)

2010	Ensemble (en %)	Hommes (en %)	Femmes (en %)
Total 15-75 ans	7,8 %	5,6 %	10,0 %
15-19 ans	6,4 %	3,7 %	9,3 %
20-34 ans	10,1 %	7,0 %	13,2 %
35-54 ans	9,0 %	7,3 %	10,7 %
55-75 ans	4,7 %	6,2 %	6,6 %

Cette prévalence est environ deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes.

L'INPES indique en 2012 (15) :

- Parmi les femmes, le fait d'être au chômage augmente la probabilité de survenue d'un EDC (OR = 1,5) ; parmi les chômeuses, 17,5 % présentent les symptômes d'un tel épisode, contre moins de 10 % pour le reste de la population.
- Pour un homme, le fait de vivre seul (OR = 1,8), d'avoir subi des violences au cours des douze derniers mois (OR = 3,0) ou des violences sexuelles au cours de la vie (OR = 2,1) est fortement associé au risque d'EDC. La consommation quotidienne de tabac est également associée aux EDC chez les hommes.
- Les facteurs liés à l'enfance et les facteurs sociaux aux caractéristiques socio-démographiques dans la dépression ont été évalués dans une étude publiée en 2008 (16). Le fait d'avoir subi des violences sexuelles, d'avoir été témoin de violences interparentales, d'avoir des parents ayant connu de longues périodes de chômage ou de graves difficultés financières apparait fortement et indépendamment associé à la dépression.
- Par ailleurs, après ajustement sur ces caractéristiques individuelles, la dépression reste plus fréquente dans les quartiers classés en zone urbaine sensible.

► Prévalence des 3 niveaux de sévérité

Selon l'enquête de l'INPES publiée en 2012 (15), les épisodes dépressifs caractérisés peuvent être classés en trois types selon qu'ils sont légers, moyens ou sévères, en fonction du nombre de symptômes déclarés et de l'intensité du retentissement.

- En 2010, 2,8 % des personnes âgées de 15 à 75 ans ont subi dans les douze derniers mois un épisode dépressif caractérisé sévère, 4,3 % un épisode dépressif caractérisé d'intensité moyenne et 0,7 % un épisode dépressif caractérisé léger. Ces chiffres s'avèrent également stables par rapport à 2005 (respectivement 3,0 %, 3,9 % et 0,9 %).

D'après la publication de la DREES en 2013, parmi les patients suivis en établissement de santé en 2011 pour dépression, 37 % le sont pour un épisode ou trouble sévère, 35 % pour un épisode ou trouble qualifié d'intensité moyenne, 14 % pour un épisode ou trouble léger et autant pour des épisodes ou troubles dépressifs autres non définis en termes de sévérité (11).

► Risque suicidaire

La France est l'un des pays européens avec le plus fort taux de mortalité par suicide (17). Chaque année, plus de 10 400 personnes décèdent par suicide, soit environ 16 personnes pour 100 000 (18). Presque un décès sur cinquante est un suicide en France (18). Les états dépressifs sont associés à un risque suicidaire élevé (18). La dépression est présente dans 29 % à 88 % des suicides selon l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) (19).

Des enquêtes ont été publiées sur la tentative de suicide et le suicide en France.

Le numéro thématique du Bulletin épidémiologique hebdomadaire de 2011

En 2010, 3,9 % des personnes âgées de 15 à 85 ans, interrogées sur une période rétrospective de 12 mois, déclarent avoir eu des pensées suicidaires. 0,5 % de ces personnes interrogées déclarent avoir fait une tentative de suicide (18). Le taux de tentatives de suicide (TS) semble stable depuis 2000 (environ 6 %) mais le taux de TS au cours des 12 derniers mois est supérieur à celui observé en 2005. D'après la littérature, les tentatives de suicide constituent le facteur prédictif le plus important pour le suicide accompli (18).

Selon une étude, les patients souffrant de trouble dépressif récurrent sont des individus à haut risque de conduites suicidaires (multiplié par 20-30). Il est rapporté que 15 % des patients qui ont présenté un épisode dépressif majeur au cours de leur vie mourront par suicide et que plus de 60 % des sujets suicidés présentaient une dépression (20).

Une étude récente a évalué le risque de conduites suicidaires (tentatives de suicides et suicides aboutis) au cours de l'évolution de la dépression durant 5 ans. Le risque de conduites suicidaires attribuables au temps passé déprimé est de 78 %, indiquant l'enjeu que représente un traitement efficace de la dépression (21).

Selon l'analyse du Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMSI–MCO)[3], dans les hospitalisations pour tentative de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine, l'absorption de médicaments constitue le mode opératoire de TS de loin le plus fréquent, concernant 79 % des TS hospitalisées, soit entre 67 000 et 79 000 séjours hospitaliers par an. Un ou plusieurs diagnostics psychiatriques ont été codés dans 65 % des séjours hospitaliers pour une TS, correspondant à 60 % des patients hospitalisés. Les diagnostics psychiatriques les plus fréquents sont les troubles dépressifs (67 %).

Le mode opératoire de loin le plus fréquent (85,3 %) est l'absorption de médicaments, les psychotropes étaient utilisés dans 3/4 des cas (18).

[3] Se référer au site www.atih.sante.fr

1.4 État des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge

1.4.1 Enquêtes de pratiques professionnelles

► Prise en charge de la dépression par les médecins de premier recours

Selon une publication de la DREES de 2013, c'est le médecin généraliste auquel recourent le plus les personnes atteintes de dépression (21 %), devant les psychiatres (13 %) et les psychologues libéraux (7 %) (11).

D'après une étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques publiée en 2012 (7), le médecin généraliste est le premier professionnel consulté en cas de problème de santé mentale, loin devant les psychiatres et les psychologues. La majorité des médecins de ville (67 %) sont confrontés chaque semaine à des patients présentant un état dépressif. La tendance suicidaire est également une problématique importante en médecine générale de ville : au cours des cinq dernières années, huit médecins généralistes sur dix ont été confrontés à la tentative de suicide d'un patient et près de la moitié à un suicide.

Selon l'enquête Anadep (22), les professionnels auxquels les personnes ont le plus souvent recours sont les médecins généralistes (54,6 %), les psychiatres (30,6 %) et les psychologues (18,4 %).

Le médecin généraliste est le principal professionnel impliqué. Il est présent dans 67 % des parcours de soins, dont la moitié où il est consulté exclusivement.
Les psychiatres et les psychologues sont les deux autres catégories de professionnels fortement associées (respectivement 32 % et 25 %) et le plus fréquemment en association avec un recours au médecin généraliste (22).

► Évaluation de l'écart entre les pratiques et les données scientifiques

Une enquête de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) a été publiée en 2012 (7). Dans le cadre de cette enquête, le cas fictif d'un patient ayant une dépression leur a été présenté à des médecins généralistes :

- 66 % des médecins prescrivent des antidépresseurs à ce patient fictif. Cette part restant élevée, même en cas de dépression peu sévère (61 %) ;
- par contre, une proportion non négligeable de médecins (28 %) ne proposent pas d'antidépresseurs dans le cas d'une dépression sévère.

Selon cette enquête (7), la majorité des médecins ont des opinions favorables vis-à-vis des psychothérapies et reconnaissent l'efficacité de ce traitement pour traiter la dépression :

- 71 % des médecins sont d'accord avec la proposition « seules, les psychothérapies constituent un traitement efficace des dépressions d'intensité légère » ;
- 72 % déclarent « qu'elles constituent un traitement de la dépression au même titre que les médicaments » ;
- seul un médecin sur dix « n'est pas du tout d'accord avec ces deux affirmations » (7).

Briffaut *et al* ont étudié en 2010 les facteurs associés à l'adéquation des traitements de l'épisode dépressif majeur en France (23). Cette étude utilise les données d'une enquête épidémiologique nationale en population générale réalisée en 2005 (14) par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.
Le traitement est défini comme le traitement adéquat de la dépression si la prise d'un traitement antidépresseur dans l'année des troubles a été d'une durée minimum de six mois ou si le suivi d'une psychothérapie dans l'année des troubles a duré au minimum six mois.

En se limitant uniquement aux traitements dont il est possible de qualifier l'adéquation à la dépression, on observe au sein des professionnels compétents des différences significatives sur les proportions d'usage des types de traitements (antidépresseurs et psychothérapie).

- La proportion de traitements qualifiés d'adéquats varie de 42,4 % chez les médecins généralistes à 74,8 % chez les psychiatres.
- Les proportions les plus faibles de traitements adéquats sont observées chez les patients qui déclarent ne pas avoir eu recours à un professionnel.
- Les perceptions de la psychothérapie et celles à l'égard des spécialistes de santé mentale semblent jouer un rôle dans la prise en charge des épisodes dépressifs.
- Les problèmes d'accès et de délai de consultation ne ressortent pas comme facteurs explicatifs dans les analyses (23).

Deux tiers des médecins déclarent être confrontés fréquemment à des états dépressifs de leurs patients. Neuf sur dix s'estiment efficaces dans la prise en charge de la dépression et les trois quarts ont suivi une formation sur cette prise en charge. Cependant selon les auteurs, moins d'une personne sur quatre souffrant de dépression et ayant consulté un médecin généraliste, est diagnostiquée et traitée de façon appropriée.
Selon les auteurs, le recours conjoint au secteur primaire et spécialisé, est celui qui offre aux personnes dépressives les meilleures chances de bénéficier d'un traitement adéquat (23).

D'après une étude de cohorte rétrospective effectuée sur les personnes traitées en ambulatoire par antidépresseurs en Lorraine et Champagne-Ardenne en 2009, qui a mesuré l'écart des prescriptions par rapport aux recommandations sur 632 personnes, l'incidence de la dépression traitée par antidépresseurs a été estimée à 3,65 pour 100 personnes-années (24).

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) sont les antidépresseurs les plus prescrits dans 80,5 % des cas. Si 91,2 % des posologies des ISRS-IRSN sont conformes aux recommandations, 71 % des prescriptions d'imipraminiques sont en sous dosage (< 75 mg/j).
- Les traitements conformes à la fois pour la durée et pour la posologie représentent 40,2 % des traitements par ISRS et IRSN, 21,3 % des traitements par les autres antidépresseurs et seulement 18,8 % des traitements par imipraminiques. Ce sont les patients qui sont à l'origine de 71 % des cas d'interruption prématurée de traitement.

Selon les auteurs, l'écart par rapport aux recommandations en matière de prise en charge de la dépression témoigne de la nécessité de poursuivre une démarche d'amélioration continue des pratiques. Cela passe par la mise en œuvre d'un programme d'information et de sensibilisation, destiné tant aux professionnels qu'au grand public (les personnes malades, leurs proches,...) pour obtenir une modification durable des attitudes et des comportements (24).

► Accès aux soins spécialisés en santé mentale

Une étude de la DREES publiée en 2012 (7) indique « les médecins jugeant l'accès aux professionnels spécialisés en santé mentale difficile exercent dans des départements étant pourvus, en moyenne, de 8,6 cabinets primaires de psychiatres libéraux pour 100 000 habitants.
Ceux qui considèrent l'accès aux professionnels de santé mentale facile, exercent dans des départements étant en moyenne mieux dotés puisque la densité moyenne de cabinets primaires de psychiatres libéraux y est deux fois plus élevée [17,4] ».
Plusieurs freins à l'accès aux psychothérapies sont soulignés par les médecins, les plus fréquemment cités étant :

- le non remboursement des consultations avec un psychologue ou un psychothérapeute non médecin (91 %) ;
- les délais d'obtention des rendez-vous avec un psychiatre (79 %) ;
- et la réticence des patients à suivre une psychothérapie (76 %).

Les médecins sont peu nombreux (6 %) à les adresser à un Centre médico-psychologique (CMP), où les consultations sont pourtant prises en charge par la Sécurité sociale (7).

Concernant la démographie des professionnels de santé

La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques indique dans son étude, de 2013 « Les médecins au 1er janvier 2013 » (25) :

- le nombre total de médecins généralistes est de 101 803[4], soit une densité de 155 pour 100 000 habitants ;
- le nombre total de psychiatres est de 14 619, soit une densité de 22 médecins pour 100 000 habitants ;
- les effectifs des psychologues inscrits dans le répertoire Adeli au premier janvier 2013 sont de 45 634 dont 33 542 sont salariés et 12 092 exercent en libéraux (25).

► Le non recours au soin

L'INPES a publié en 2012 une enquête sur « La dépression en France (2005-2010) » (15). Cette enquête indique que la part de personnes qui présentent des troubles dépressifs qui n'ont pas utilisé les services d'un organisme, ni consulté un professionnel de la santé, ni suivi une psychothérapie est de 39 %.
La part des personnes présentant un épisode dépressif qui ne déclarent aucun recours aux soins et qui n'ont pas non plus utilisé de médicaments psychotropes pour ces problèmes est de 32 % en 2010. En 2005 la part de non recours au soin était de 63 %.
En 2010, 47 % des personnes ayant eu un épisode dépressif caractérisé dans les douze derniers mois, ont consulté un médecin généraliste pour cette raison. En 2005, ils n'étaient que de 20 % (15).

En 2011, la DREES (12) indique dans son rapport sur « L'état de santé de la population en France » que le pourcentage des personnes ayant eu un épisode dépressif caractérisé qui n'ont pas déclaré de recours aux soins apparaît en très nette baisse par rapport à 2005 (39 % *versus* 63 %). Selon ce rapport il est probable que la campagne nationale sur la dépression lancée en 2007, et qui invitait précisément la population à se tourner vers un professionnel en cas de survenue d'un épisode dépressif, ait contribué à cette meilleure proportion de recours au soin pour faire face à la souffrance psychique.

1.5 Impact économique

Selon la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), les pathologies psychiatriques et les psychotropes représentent 22,6 milliards de dépenses, soit 16 % des dépenses totales de santé en 2011 (26).

Selon l'enquête « Santé mentale en population générale » (27)

Concernant les conséquences au travail d'un épisode dépressif récent, cette enquête montre que les épisodes dépressifs entrainent une gêne au travail pour 53,8 % des hommes et pour 49,1 % des femmes.

► Impact en termes de consommation médicamenteuse

En 2011, dans son point d'information, l'Assurance maladie a actualisé l'analyse menée en 2007, comparant la consommation et les dépenses de médicaments en Europe dans 7 pays européens (France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suisse, Royaume-Uni), sur la période 2006-2009 (28).
Si la France continue d'occuper, *ex-æquo* avec l'Espagne, le second rang européen en termes de volumes consommés, l'écart avec les autres pays européens se réduit de manière significative.

[4] Sur les 101 803 médecins généralistes, 63 595 exercent exclusivement une activité libérale (25).

La France se caractérise par la plus faible évolution en volume des 7 pays européens observés, avec une croissance annuelle moyenne de +0,5 % seulement entre 2006 et 2009 (28).
Pour les antidépresseurs, la France est le seul pays européen étudié à connaître une régression des volumes consommés : -1 % par an en moyenne entre 2006 et 2009. Les 6 autres pays enregistrent, quant à eux, une croissance sensiblement plus élevée : +6,3 % en Espagne, +5,2 % en Allemagne, +3,4 % aux Pays Bas et +2,2 % en Suisse. Pour cette classe, la France passe du 1er au 3e rang des pays étudiés pour les volumes consommés par habitant (28).

1.6 Enjeux

Les points d'amélioration des pratiques, attendus en termes de qualité et de sécurité des soins sont les suivants :

- de mieux identifier les patients atteints d'un épisode dépressif caractérisé ;
- de prévenir le risque suicidaire et d'obtenir un impact positif sur les souffrances psychiques des patients ayant un épisode dépressif caractérisé ;
- d'améliorer la qualité de vie et le handicap des patients atteints d'un épisode dépressif caractérisé au travers de stratégies de prise en charge qui précisent la place des différents moyens thérapeutiques.

2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter

2.1 État des lieux de la base documentaire disponible depuis 2007

2.1.1 Littérature de haut niveau de preuve

Une recherche documentaire exploratoire a été conduite au travers de l'interrogation des bases de données *Medline* et *Embase* et des sites Internet des organismes réalisant des recommandations de bonne pratique. Cette recherche a été limitée aux recommandations, métaanalyses et revues systématiques publiées depuis 2007. Les mots-clés spécifiques à la pathologie sont les suivants :

Dépression, *depressive, depressive disorder.*

Cette première recherche n'est pas exhaustive ; elle devra être précisée lors du démarrage du projet.

- Revues systématiques et méta analyses : 250 références.
- Essais contrôlés randomisés : 1 715 références.
- *Guidelines* (dont recommandations et guides de bonne pratique) : 115 références.

► Recommandations de bonne pratique

De nombreuses recommandations de bonne pratique publiées depuis 2006 traitent de la dépression. Sept recommandations couvrent le diagnostic et la prise en charge globale. Onze recommandations évaluent la prise en charge thérapeutique (médicamenteuse et non médicamenteuse) de la dépression. Deux recommandations évaluent la prise en charge par psychothérapie. Une sélection de ces recommandations est présentée dans l'annexe 2.

► Méta-analyses et revues systématiques

Elles couvrent le champ du traitement médicamenteux (sécurité et efficacité, médicaments) pour 11 des méta-analyses, et du traitement non médicamenteux (psychothérapies) pour 10 d'entre elles. Une recherche préliminaire des méta-analyses et des revues systématiques disponibles depuis 2007 est présentée dans l'annexe 3.

► Autres travaux de la HAS sur ce thème

Parallèlement aux recommandations de 2002 (1), un guide médecin : « Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte » relatif à l'Affection de longue durée (ALD), a été publié par la HAS en 2009 (29). Sont également disponibles sur ce thème :

- un guide patient publié en 2010 sur la prise en charge d'un trouble dépressif récurrent ou persistant : « Vivre avec un trouble dépressif » (30) ;
- la liste des actes et prestations qui a été actualisée en 2012 (31) ;
- un avis de la HAS en réponse à une saisine de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) en application de l'article L161-39 du Code de la sécurité sociale « Episode dépressif caractérisé isolé de l'adulte » en 2010 (32) ;
- des recommandations pour la pratique clinique de la HAS de 2007 « Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte » (4) ;
- le Programme Pilote de 2007 : « Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé » (33) ;
- un référentiel d'auto évaluation des pratiques en psychiatrie de 2005 « Prise en charge par le psychiatre d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire » (34) ;
- des recommandations pour la pratique clinique de la HAS de 2005 : « Modalités de prise de décision concernant l'indication en urgence d'une hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux » (35) ;
- une conférence de consensus de la Fédération française de psychiatrie et de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) : « La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus, 19 et 20 octobre 2000 » (36).

Avis de la Commission de la transparence

Dans les indications des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), plusieurs avis de la Commission de la transparence ont été publiés depuis 2002, notamment pour un médicament : l'agomélatine (37) qui n'est pas cité dans les recommandations de 2002.

Plusieurs molécules ne sont plus disponibles en France depuis 2002 : la viloxazine, la désipramine (pertofran) et la toloxatone ont vu leur commercialisation arrêtée.

Le 19 mai 2008, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) européen des médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) est modifié avec un ajout dans la section des effets indésirables, de la notion des comportements et idées suicidaires. Une mise en garde concernant le risque de suicides, d'idées suicidaires ou d'aggravation clinique avec les antidépresseurs, notamment chez le jeune adulte (moins de 25 ans), est ajoutée au RCP des antidépresseurs.
En 2009, un avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital est donné à l'agomélatine. L'agomélatine est un antidépresseur agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT2c de la sérotonine, indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) de l'adulte (37). Cet avis favorable est associé à une demande de surveillance biologique hépatique nécessaire avant la mise sous traitement et pendant le traitement.
En 2010, une fiche de bon usage du médicament de la HAS (38) sur la place de l'agomélatine dans le traitement de la dépression indique : « Les effets hépatiques observés au cours des études nécessitent un contrôle de la fonction hépatique à l'instauration du traitement, puis une surveillance régulière des transaminases des patients traités (risque d'hépatite cytolytique). Une augmentation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 1,1 % des patients *versus* 0,7 % des patients avec le placebo. Toutes ces augmentations ont été réversibles. Un cas d'hépatite cytolytique a été observé. Le recul est insuffisant pour préciser le risque suicidaire, observé avec tout antidépresseur. C'est pourquoi la Commission de la transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme en situation de pratique quotidienne. »

Des extraits d'avis de la Commission de la transparence sur les antidépresseurs depuis 2007 sont présentés dans l'annexe 4.

► L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM-ex Afssaps)

- L'ANSM indique une remise à disposition effective depuis le 17 janvier 2013 pour l'iproniazide, un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase non sélectif (IMAO).
- L'ANSM publie en 2012 pour l'agomélatine une lettre aux professionnels de santé indiquant une information importante de pharmacovigilance relative au risque d'hépatotoxicité (39). En 2010, un plan de gestion des risques (PGR) européen est mis en place pour l'agomélatine. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) indique que dans le prolongement du PGR européen, elle met en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance (40).
- Une mise au point actualisée est publiée en 2008 sur « Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent » (41).
- L'Afssaps a publié en 2006 un dossier sur les « Traitements par antidépresseurs » (42).
- Une mise au point a été publiée en 2005 sur le « Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte » (43).

► Autres travaux en lien avec le thème

- Des recommandations du Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNQSP) qui ont reçu le label de la HAS en 2011 « Améliorer les échanges d'informations. Quelles sont les informations utiles au MG que le psychiatre doit lui transmettre après un premier adressage d'un patient adulte présentant un trouble mental avéré ou une souffrance psychique. Recommandation de bonne pratique sur le thème de la coopération psychiatres-médecins généralistes » (44).

2.1.2 Législation

► Réglementation de l'usage du titre de psychothérapie

Le décret n° 2010-534 du 20 mai 2010 (45) a réglementé l'usage du titre de psychothérapeute. Désormais, pourront porter le titre de psychothérapeute, les personnes titulaires du diplôme de docteur en médecine, d'un master en psychologie ou d'un master en psychanalyse qui auront fait une formation complémentaire dans un institut qui aura reçu un agrément.
En 2012, est paru le décret n° 2012-695 du 7 mai 2012 modifiant le décret n° 2010-534 du 20 mai 2010 relatif à l'usage du titre de psychothérapeute (46).
« Ce décret apporte aux dispositions régissant l'usage du titre de psychothérapeute les modifications suivantes : il confie en premier lieu au directeur général de l'agence régionale de santé la compétence d'inscrire les professionnels au registre national des psychothérapeutes ; il modifie en deuxième lieu les conditions dans lesquelles les psychologues peuvent prétendre à l'usage du titre de psychothérapeute ; il prolonge en dernier lieu de deux ans la durée de la période au cours de laquelle certains professionnels sont tenus de se soumettre à une obligation de formation complémentaire pour pouvoir prétendre à l'usage du titre de psychothérapeute.»

2.2 Délimitation du thème

► Objectif de la recommandation

Améliorer le repérage, le diagnostic, et la prise en charge initiale d'un épisode dépressif caractérisé.

► Questions retenues

L'ensemble des questions abordées dans la recommandation de 2002 seront traitées. Néanmoins, l'accent sera mis sur les questions pour lesquelles de nouvelles données ont été publiées depuis 2002.

Les questions retenues dans le cadre de cette recommandation ont été légèrement modifiées par rapport à celles de la recommandation initiale.

1. Reconnaitre la dépression

1.1 Définition
1.2 Outils de diagnostic
1.3 Diagnostic différentiel

2. Reconnaitre les risques

2.2 Le risque suicidaire
2.3 Hospitalisation du patient

3. Qualifier la dépression

3.1 Évaluation de la sévérité (outils)
3.2 Contexte de la dépression

- Évaluation de l'épisode
- Évaluation des conduites addictives
- Bilan initial du patient

4. Mesures générales avant d'envisager le traitement

4.1 Évaluation de l'alliance thérapeutique
4.2 Apprécier le soutien de l'entourage

5. Traitement initial d'un épisode dépressif

5.1 Les traitements existants
5.2 Les antidépresseurs

- Choix d'un antidépresseur
- Démarrer un traitement antidépresseur
- Évaluation de la réponse thérapeutique

5.3. Place des psychothérapies

6. Stratégie de traitement pour la dépression légère
7. Stratégie de traitement pour la dépression modérée
8. Stratégie de traitement pour la dépression sévère
9. Stratégie de traitement selon les caractéristiques du patient

9.1 La personne âgée
9.2 La femme enceinte et allaitante

10. Le suivi
11. Prise en charge en cas de non réponse ou de réponse partielle au traitement initial
12. Arrêt du traitement antidépresseur après un épisode dépressif caractérisé non compliqué

Il est proposé de détailler dans ces questions les données sur les effets indésirables et la surveillance pour les antidépresseurs.

2.3 Patients concernés par le thème

Les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé.

Sont exclus du thème traité :

- les dépressions de l'enfant et de l'adolescent ;
- les épisodes dépressifs liés à un trouble organique ; les dépressions réactionnelles ;
- les troubles de l'adaptation et du stress ;
- les épisodes psychiatriques antérieurs ou coexistant (troubles bipolaires, signes psychotiques) ;

- les dépressions récidivantes, les symptômes résiduels de dépression ; les dépressions chroniques ou résistantes.

2.4 Professionnels concernés par le thème

Cette recommandation est principalement destinée aux médecins de premier recours : les médecins généralistes, etc.

Elle s'adresse également aux autres professionnels de santé impliqués dans le parcours de santé des personnes adultes ayant un épisode dépressif caractérisé, notamment : gériatres, psychiatres, psychothérapeutes, psychologues, médecins du travail, médecins d'autres spécialités.

Bien que ce document ne détaille pas leurs pratiques spécifiques, cette recommandation peut également être utile aux autres professionnels de santé, et travailleurs sociaux concernés par le thème, notamment dans la mesure où ils participent à la mise en œuvre des traitements non médicamenteux, à l'éducation thérapeutique du patient et au maintien de ses activités sociales et professionnelles (infirmiers, assistantes sociales).

3. Modalités de réalisation

3.1 Modalités de mise en œuvre

Le travail sera conduit par la HAS.

3.2 Méthode de travail envisagée

Ce travail sera réalisé selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique[5] en raison de l'étendue du thème et de l'abondance de la littérature disponible. L'actualisation de cette recommandation fera intervenir un seul groupe de travail (GT). Le déroulement du projet comprendra 4 réunions du GT pour produire la première version des recommandations, une relecture externe par le groupe de lecture (GL), et une 5e réunion du GT pour finalisation du document en tenant compte des commentaires issus du GL.

3.3 Composition qualitative et quantitative des groupes

Les groupes d'experts seront constitués en faisant appel aux organismes professionnels et associations de patients et par un appel à candidatures externes sur le site de la HAS.

► Groupe de travail

Coprésidence : un médecin généraliste et un psychiatre
- 3 psychiatres (dont 1 travaillant dans un centre médico-psychologique);
- 5 médecins généralistes ;
- 1 gériatre ;
- 1 psychologue psychothérapeute ;
- 1 infirmier(e) ;
- 1 pharmacien pharmacologue ;
- 2 représentants d'association de patients ;

[5] Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf (47)

- 1 représentant du Service de l'évaluation du médicament de la HAS ;
- 1 représentant de l'ANSM.

► Groupe de lecture

Le groupe de lecture de 30 à 50 personnes sera composé selon le même profil que le groupe de travail avec, en complément, des médecins assurant le suivi des comorbidités ou des complications des traitements médicamenteux (neurologue, addictologue, gynéco-obstétricien, médecin interniste, cardiologue, dermatologue, hématologue, gastroentérologue), des pharmaciens d'officine, ainsi que des professionnels paramédicaux (infirmier) et des travailleurs sociaux (assistant de service social).

Le Service évaluation du médicament de la HAS et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) seront sollicités pour avis, lors de la phase de lecture.

3.4 Productions prévues, outils de mise en œuvre et mesures d'impact envisagés

► Productions prévues

- Argumentaire scientifique
- Recommandations et reco2clics
- Synthèse des recommandations (4 pages).

► Outils d'implémentation

L'actualisation du guide médecin et du guide patient réalisés dans le cadre de l'ALD n° 23 sera envisagée à l'issue de la publication de l'actualisation de la recommandation.

3.5 Communication et diffusion

Les documents seront mis en ligne sur le site Internet de la HAS. Des actions de presse pourront être envisagées.

La diffusion en congrès ou par publications scientifiques sera définie avec les présidents et les membres du groupe de travail.

3.6 Calendrier prévisionnel

- Avis de la Commission Recommandations de bonne pratique de la HAS sur la note de cadrage : février 2014
- Avis du Collège de la HAS sur la note de cadrage : mars 2014
- Revue de la littérature : mars 2014 à juillet 2014
- Réunions du groupe de travail : juillet 2014 à novembre 2014
- Groupe de lecture : décembre 2014
- Rédaction finale des recommandations : janvier 2015
- Validation par les instances de la HAS : janvier-février 2015
- Diffusion : mars 2015

4. Validation

4.1 Avis de la Commission Recommandations de bonne pratique de la HAS

Lors de la délibération du 25 février 2014, la Commission Recommandations de bonne pratique a donné un avis favorable à la note de cadrage avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

4.2 Avis du Collège de la HAS

Lors de la délibération du 19 mars 2014, le Collège de la HAS a donné un avis favorable à la note de cadrage.

Annexe 1. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé

► Selon le DSM-5 (traduction non validée)

Tableau 3. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur.
Au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.
NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (*ou épisode dépressif caractérisé*).
NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif.
Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée.
Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif majeur, les critères D et E doivent s'y ajouter :

D. L'occurrence de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.
E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

► Selon la CIM-10

Tableau 4. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé récidivant selon la CIM-10
A. L'épisode présente une durée d'au moins deux semaines.
B. Le sujet présente au moins deux des trois symptômes suivants : 1) humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins deux semaines ; 2) diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables ; 3) réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.
C. Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes : 1) perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi ; 2) sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée ; 3) pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type ; 4) diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations ; 5) modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalée ou observés) ; 6) perturbation du sommeil de n'importe quel type ; 7) modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Annexe 2. Guidelines : recherche préliminaire

Tableau 5. Guidelines : recherche préliminaire
2013 Canadian Task Force on Preventive Health Care *Recommendations on screening for depression in adults* (48)
2013 Department of Veterans Affairs, Department of Defense *Clinical practice guideline for assessment and management of patients at risk for suicide* (49)
2013 World Federation of Societies of Biological Psychiatry *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders* (50)
2013 Porter *et al.* *Cognitive remediation as a treatment for major depression: a rationale, review of evidence and recommendations for future research* (51)
2013 Treuer *et al.* *Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: guidelines, clinical evidence, and experience revisited* (52)
2012 Institute for Clinical Systems Improvement *Major depression in adults in primary care. Health care guideline. Fifteenth edition* (53)
2012 National Institute for Health and Clinical Excellence *Depression: evidence update april 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 90 'The treatment and management of depression in adults' (2009). Evidence update 13* (54)
2011 Ministry of Health, Singapore *Depression. Clinical practice guidelines* (55)
2010 American Psychiatric Association *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition* (56)
2010 S3/National Clinical Practice Guideline *Unipolar depression. Diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline* (57)
2010 International Consensus Group on Depression *International consensus statement on major depressive disorder* (58)
2010 Scottish Intercollegiate Guidelines Network *Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline* (59)
2010 Piek *et al.* *Guideline recommendations for long-term treatment of depression with antidepressants in primary care: a critical review* (60)
2010 Centre for Effective Practice *Interprofessional practice protocols. Mental health/Depression module* (61)
2009 National Institute for Health and Clinical Excellence *Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. NICE clinical guideline 90* (62)
2009 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists *Coping with depression. Australian treatment guide for consumers and carers* (63)
2009 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication* (64)
2008 British Association for Psychopharmacology *Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines* (65)
2008 New Zealand Guidelines Group *Identification of common mental disorders and management of depression in primary care. An evidence-based best practice guideline* (66)
2008 British Columbia Ministry of Health *Family physician guide: for depression, anxiety disorders, early psychosis and substance use disorders* (67)

Annexe 3. Méta-analyses et revues systématiques : recherche préliminaire

Tableau 6. Méta-analyses et revues systématiques traitant de la prise en charge médicamenteuse : recherche préliminaire
Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 12:CD008851 (68)
Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 7:CD004185 (69)
Antidepressants for depression during pregnancy [protocol]. Gordon A, Mikocka-Walus A, Grzeskowiak LE, Jayasekara RS. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 8:CD010710 (70)
Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 7:CD006534 (71)
Alprazolam for depression. Van Marwijk H, Allick G, Wegman F, Bax A, Riphagen II. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 7:CD007139 (72)
Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 12:CD009138 (73)
Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;Issue 12:CD006528 (74)
Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;Issue 12:CD008591 (75)
Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 3:CD006114 (76)
Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;Issue 2:CD006532 (77)
Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;Issue 3:CD006529 (78)

Tableau 7. Méta-analyses et revues systématiques traitant de la prise en charge non médicamenteuse : recherche préliminaire
Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Caldwell DM, Davies P*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 10:CD008696 (79)
'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. Hunot V, Moore THM, Caldwell DM, Furukawa TA, Davies P, Jones H*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 10:CD008704 (80)
Exercise for depression. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 9:CD004366 (81)
Behavioural therapies versus treatment as usual for depression [protocol]. Caldwell D, Hunot V, Moore THM, Davies P, Jones H, Lewis G*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008697 (82)
Psychodynamic therapies versus other psychological therapies for depression [protocol]. Churchill R, Moore THM, Davies P, Caldwell D, Jones H, Lewis G*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008706 (83)
Interpersonal, cognitive analytic and other integrative therapies versus treatment as usual for depression [protocol]. Churchill R, Davies P, Caldwell D, Moore THM, Jones H, Lewis G*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008703 (84)
Cognitive behavioural therapies versus treatment as usual for depression [protocol]. Hunot V, Moore THM, Caldwell D, Davies P, Jones H, Furukawa TA*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008699 (85)
Interpersonal, cognitive analytic and other integrative therapies versus other psychological therapies for depression [protocol]. Hunot V, Moore THM, Caldwell D, Davies P, Jones H, Lewis G*, et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008702 (86)

Tableau 7. Méta-analyses et revues systématiques traitant de la prise en charge non médicamenteuse : recherche préliminaire
Psychotherapeutic treatments for older depressed people. Wilson K, Mottram PG, Vassilas C. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;Issue 1:CD004853 (87)
The effect of cognitive behavioral group therapy for depression: a meta-analysis 2000-2010. Feng CY, Chu H, Chen CH, Chang YS, Chen TH, Chou YH*, et al.* Worldviews Evid Based Nurs 2012;9(1):2-17 (88)

Annexe 4. Avis de la Commission de la transparence sur les antidépresseurs depuis 2007

Des extraits d'avis de la Commission de la transparence sur les antidépresseurs depuis 2007 sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 8. Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS

Années	Nom	Extraits de l'avis de la Commission
2013	Citalopram (89)	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2013	Escitalopram (90)	Le service médical rendu par SEROPLEX reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). SEROPLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antidépresseurs dans les épisodes dépressifs majeurs, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, l'anxiété sociale, l'anxiété généralisée et les troubles obsessionnels compulsifs.
2013	Paroxétine (chlorhydrate de) (91) Paroxétine (mésilate) (92)	Selon les recommandations de l'Ansm (ex-Afssaps de 2006) en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), classe à laquelle appartient la paroxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.
2013	Sertraline (93)	Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention (après une psychothérapie). Avis favorable au maintien de l'inscription de ZOLOFT 25 mg et 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « épisodes dépressifs majeurs ».
2011	Fluvoxamine (94)	Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2007	Fluoxétine (95)	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le strict respect des indications, des posologies et des durées de traitement et uniquement dans les indications « épisodes dépressifs majeurs » et « troubles obsessionnels compulsifs ».

Tableau 9. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Années	Nom	Extraits de l'avis de la Commission
2013	Venlafaxine Effexor (96)	Le service médical rendu par EFFEXOR gélule LP reste important dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs et la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs.
2010	Milnacipran (97)	Les données de pharmacovigilance ont conduit à une modification du RCP : le 10 octobre 2007, les risques de syndrome de sevrage néonatal ont été indiqués dans la section grossesse et allaitement, la mention d'hépatites cytolytiques a été ajoutée au paragraphe des effets indésirables : « une élévation modérée des transaminases, réversible à l'arrêt du traitement ». Des cas d'hépatites cytolytiques ont également été

Tableau 9. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

		rapportés avec le Milnacipran depuis sa commercialisation. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2009	Duloxétine (98)	Compte tenu des autres thérapeutiques disponibles et au vu des préoccupations en termes de tolérance, concernant notamment le risque hépatique et le risque suicidaire, le service médical rendu (SMR) par CYMBALTA® 30 mg et 60 mg est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication « Trouble anxiété généralisée ». Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

Tableau 10. Antidépresseurs imipraminiques

Années	Nom	Extraits de l'avis de la Commission
2013	Clomipramine (99)	Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps de 2006), en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradré-naline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». La prescription d'un imipraminique (classe à laquelle appartient la Clomipramine) ou d'un inhibiteur de la mono-amine oxydase (IMAO) se fera en deuxième ou troisième intention. Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indé-pendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothé-rapie. Il s'agit d'un traitement de seconde ou troisième intention. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2012	Dosulépine (100)	La prescription d'un imipraminique, classe à laquelle appartient la Dosulépine ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention. La recommandation du NICE de 2006 déconseille d'initier un traitement par Dosulépine compte-tenu d'une toxicité cardiaque et d'une toxicité en cas d'overdose supérieure à celle des autres antidépresseurs. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posolo-gies de l'AMM.
2012	Maprotiline (101)	La prescription d'un imipraminique (classe à laquelle appartient la Maprotiline) ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention compte-tenu de leur profil de tolérance. Le caractère limité des données cliniques concernant la Maprotiline doit être pris en considération lors du choix de ce médicament. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2012	Doxépine (102)	La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Tableau 10. Antidépresseurs imipraminiques

2011	Imipramine (chlorhydrate) (103)	Des modifications des paragraphes « mises en garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables » du RCP ont été réalisées (rectificatifs du 11 mars et du 19 mai 2008) dont un ajout du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique associé à la prise concomitante d'Imipramine et d'autres médicaments sérotoninergiques. A noter que Tofranil® continuera de faire l'objet d'une surveillance attentive concernant les cas de syndrome malin des neuroleptiques et de cardiomyopathies. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2011	Amitriptyline (chlorhydrate) (104)	Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2011	Trimipramine (105)	Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2010	Amoxapine (106)	Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Tableau 11. Autres antidépresseurs

Années	Nom	Extraits de l'avis de la Commission
2012	Miansérine (107)	En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou éventuellement un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs » à laquelle appartient la Miansérine. Il est rappelé que des cas exceptionnels d'agranulocytose ont été rapportés avec la Miansérine, notamment chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Un contrôle de l'hémogramme est donc recommandé, notamment lorsque le malade présente de la fièvre, une angine ou d'autres signes d'infection. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.
2012	Mirtazapine (108)	En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou éventuellement un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs » à laquelle appartient la Mirtazapine. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.
2012	Tianeptine (109)	En 2005, STABLON® a fait l'objet d'une enquête d'addictovigilance qui avait conduit à l'ajout d'une mise en garde sur le risque d'abus et de dépendance dans le RCP et la notice patient. **En avril 2011,** la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a observé une persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance à la Tianeptine et demandé la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce produit. **Le 2 février 2012,** la Commission nationale d'AMM a estimé que le rapport bénéfice/risque de la Tianeptine restait favorable sous réserve du renforcement et de la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance du STABLON®. Les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP (modification d'AMM du 20/08/2012) : - « augmentation des enzymes hépatiques, hépatites pouvant être exceptionnellement sévères » ; - « symptômes extrapyramidaux et

Tableau 11. Autres antidépresseurs		
		mouvements involontaires » ; - « confusion, hallucinations » ; - « hyponatrémie » ; - « réactions bulleuses, exceptionnelles ». STABLON® est soumis depuis le 3 septembre 2012 à une partie de la réglementation des stupéfiants (prescription sur ordonnance sécurisée, durée de prescription limitée à 28 jours). La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « épisodes dépressifs majeurs (c'est-à dire caractérisés) » et aux posologies de l'AMM. Le conditionnement doit être changé.

Tableau 12. Antidépresseur inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase A (IMAO-A)		
Années	**Nom**	**Extraits de l'avis de la Commission**
2010	Moclobémide (110)	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_argumentaore.pdf

2. Ministère de la justice et des libertés, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, Ministère de l'éducation nationale, de la jeunesse et de la vie associative, Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère de la solidarité et de la cohésion sociale. Programme national d'actions contre le suicide (2011-2014). Paris: Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2011. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_national_d_actions_contre_le_suicide_2011-2014.pdf

3. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Plan Psychiatrie et Santé mentale 2011-2015. Paris: Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2011. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Psychiatrie_et_Sante_Mentale_2011-2015.pdf

4. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/complications_evolutives_edc_-_argumentaire_v2.pdf

5. Organisation mondiale de la santé. CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève: OMS; 1993.

6. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Arlington: APA; 2013.

7. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Dumesnil H, Cortaredona S, Cavillon M, Mikol F, Aubry C, *et al.* La prise en charge de la dépression en médecine générale de ville. Etudes et Résultats 2012;(810).

8. Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001. La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs. Genève: OMS; 2001. http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_fr.pdf

9. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. L'Encéphale 2010;36(Suppl 5):S117-S22.

10. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf

11. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Coldefy M, Nestrigue C. La prise en charge de la dépression dans les établissements de santé. Etudes et Résultats 2013;(860).

12. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Rapport 2011. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Paris: Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2011. http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat_sante_2011.pdf

13. Lamboy B, Léon C, Guilbert P. Troubles dépressifs et recours aux soins dans la population française à partir des données du Baromètre Santé 2005. Rev Epidémiol Santé Publique 2007;55(3):222-7.

14. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. Attitudes et comportements de santé. Saint-Denis: INPES; 2007. http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1109.pdf

15. Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. Santé Homme 2012;(421):43-5.

16. Institut de veille sanitaire, Weber F, Sapinho D, Chan-Chee C, Briffault X, Guignard R, *et al.* La santé mentale en France, surveillance et enjeux. Numéro thématique. BEH 2008;(35-36).

17. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Laurent F, Jougla E. La mortalité par suicide en France en 2006. Etudes et Résultats 2009;(702).

18. Institut de veille sanitaire, Terra JL, Beck F, Guignard R, du Roscoät E, Saïas T*, et al.* Suicide et tentatives de suicide : état des lieux en France. Numéro thématique. BEH 2011;(47-48).

19. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Intérêt de l'autopsie psychologique dans le dépistage des facteurs de risque du suicide. Dans: Institut national de la santé et de la recherche médicale, ed. Suicide : autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. Paris: INSERM; 2005. p. 19-46.

20. Courtet P, Vaiva G. Suicide et dépression. Dans: Goudemand M, ed. Les états dépressifs. Paris: Médecine Sciences Publications;Lavoisier; 2010. p. 75-85.

21. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IAK, Sokero TP, Isometsä ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. Am J Psychiatry 2010;167(7):801-8.

22. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P. La dépression en France. Enquête Anadep 2005. Saint-Denis: INPES; 2009.
http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1210.pdf

23. Briffault X, Morvan Y, Rouillon F, Dardennes R, Lamboy B. Facteurs associés à l'adéquation des traitements de l'épisode dépressif majeur en France. L'Encéphale 2010;36(Suppl 2):D59-D72.

24. Hérique A, Kahn JP. Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale : évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. L'Encéphale 2009;35(1):73-9.

25. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Sicart D. Les médecins au 1er janvier 2013. Série Stat 2013;(179).

26. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014. Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance maladie au titre de 2014. Paris: CNAMTS; 2013.
http://www.wk-rh.fr/actualites/upload/CP-propositions-DEF-08072013.pdf

27. Institut de veille sanitaire, Cohidon C. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête « Santé mentale en population générale : images et réalités ». Saint-Maurice: InVS; 2007.
http://www.invs.sante.fr/publications/2007/prevalence_sante_mentale/prevalence_sante_mentale.pdf

28. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Consommation et dépenses de médicaments en France et en Europe : évolutions 2006 - 2009. Point d'information 10 mars 2011. Paris: CNAMTS; 2011.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Consommation_medicaments_en_Europe_vdef_01.pdf

29. Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée. Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/gm_ald23_troubles_depressifs_webavril2009.pdf

30. Haute Autorité de Santé. La prise en charge d'un trouble dépressif récurrent ou persistant. Vivre avec un trouble dépressif. Guide patient. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/troubles_depression_web.pdf

31. Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée. Troubles dépressifs récurrents ou persistants chez l'adulte. Liste des actes et prestations. Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/lap_ald23_troubles_depressifs_webavril2009.pdf

32. Haute Autorité de Santé. Episode dépressif caractérisé isolé de l'adulte. Réponse à une saisine de la CNAMTS en application de l'article L161-39 du Code de la sécurité sociale. Saint-Denis La PLaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/referentiel_cnamts_concernant_lepisode_depressif_caracterise_isole_de_ladulte_-_saisine_du_3_aout_2010_-_argumentaire.pdf

33. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé [En ligne] 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_677086/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-tres-age-psycho-sa

34. Haute Autorité de Santé. Prise en charge par le psychiatre d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en psychiatrie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/epp_cro_generique_ortho_rap_2010-08-17_15-06-11_148.pdf

35. Haute Autorité de Santé. Modalités de prise de décision concernant l'indication en urgence d'une hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hospitalisation_sans_consentement_rap.pdf

36. Fédération française de psychiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus, 19 et 20 octobre 2000. Amphithéâtre Charcot - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris. Texte des recommandations. Paris: ANAES; 2000. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suicilong.pdf

37. Haute Autorité de Santé. VALDOXAN 25 mg, comprimé pelliculé. Boîte de 28 comprimés (CIP : 394 330-5). Boîte de 100 comprimés (CIP : 575 145-5).
Avis de la Commission de la transparence du 18 novembre 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/valdoxan_-_ct-6808.pdf

38. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour l'agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression ? Fiche Bon usage du médicament. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/fiche_bum_valdoxan.pdf

39. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Information importante de pharmacovigilance relative au risque d'hépatotoxicité sous Valdoxan (agomélatine). Lettre aux professionnels de santé [En ligne] 2012.

http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valdoxan-agomelatine-Information-importante-de-pharmacovigilance-relative-au-risque-d-hepatotoxicite-Lettre-aux-professionnels-de-sante

40. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique VALDOXAN® [En ligne] 2010. http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/VALDOXAN

41. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point. Actualisation. Saint-Denis: Afssaps; 2008. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/%28offset%29/0

42. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitements par antidépresseurs [dossier] [En ligne] 2006. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/%28offset%29/0

43. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. Mise au point. Saint-Denis: Afssaps; 2005. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/%28offset%29/0

44. Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie. Améliorer les échanges d'informations : « quelles sont les informations utiles au MG que le psychiatre doit lui transmettre après un premier adressage d'un patient adulte présentant un trouble mental avéré ou une souffrance psychique ». Recommandation de bonne pratique sur le thème de la coopération psychiatres - médecins généralistes. Pacé: CNQSP; 2011. https://sites.google.com/site/cnqspsy/the-team

45. Décret n° 2010-534 du 20 mai 2010 relatif à l'usage du titre de psychothérapeute. Journal Officiel 2010;22 mai.

46. Décret n° 2012-695 du 7 mai 2012 modifiant le décret n° 2010-534 du 20 mai 2010 relatif à l'usage du titre de psychothérapeute. Journal Officiel 2012;8 mai.

47. Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

48. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for depression in adults. CMAJ 2013;185(9):775-82.

49. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for assessment and management of patients at risk for suicide. Washington: VA; 2013. http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/srb/VADODCP_SuicideRisk_Full.pdf

50. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry 2013;14(5):334-85.

51. Porter RJ, Bowie CR, Jordan J, Malhi GS. Cognitive remediation as a treatment for major depression: a rationale, review of evidence and recommendations for future research. Aust N Z J Psychiatry 2013;47(12):1165-75.

52. Treuer T, Liu CY, Salazar G, Kongsakon R, Jia F, Habil H, *et al.* Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: guidelines, clinical evidence, and experience revisited. Asia Pac Psychiatry 2013;5(4):219-30.

53. Institute for Clinical Systems Improvement. Major depression in adults in primary care. Health care guideline. Fifteenth edition. Bloomington: ICSI; 2012.
https://www.icsi.org/_asset/fnhdm3/Depr-Interactive0512b.pdf

54. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: evidence update april 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 90 'The treatment and management of depression in adults' (2009). Evidence update 13. Manchester: NICE; 2012.
http://www.evidence.nhs.uk/document?ci=http%3A%2F%2Farms.evidence.nhs.uk%2Fresources%2FHub%2F676917&ReturnUrl=%2Fsearch%3Fq%3Devidence%2Bupdate%2Bdepression

55. Ministry of Health, Singapore. Depression. Clinical practice guidelines. Singapore: MOH; 2011.
http://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2012/depression/Depression%20CPG_R11.pdf

56. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition. Arlington: APA; 2010.
http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/PG_Depression3rdEd.pdf

57. Härter M, Klesse C, Bermejo I, Schneider F, Berger M. Unipolar depression. Diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. Dtsch Arztebl Int 2010;107(40):700-8.

58. Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg AJ, Higuchi T, Kanba S, Karamustafalioğlu O, *et al.* International consensus statement on major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2010;71(Suppl E1):e08.

59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
http://www.sign.ac.uk/pdf/sign114.pdf

60. Piek E, van der Meer K, Nolen WA. Guideline recommendations for long-term treatment of depression with antidepressants in primary care: a critical review. Eur J Gen Pract 2010;16(2):106-12.

61. Centre for Effective Practice. Interprofessional practice protocols. Mental health/Depression module [En ligne] 2010.
http://www.effectivepractice.org/index.cfm?PAGEPATH=PROJECTS/Interprofessional_Program_Development/Mental_Health/Depression&ID=13546

62. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. NICE clinical guideline 90. Manchester: NICE; 2009.
http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf

63. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Coping with depression. Australian treatment guide for consumers and carers. Melbourne: RANZCP; 2009.
http://www.ranzcp.org/Files/ranzcp-attachments/Resources/Publications/CPG/Australian_Versions/AUS_Depression-pdf.aspx

64. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. J Affect Disord 2009;117(Suppl 1):S15-S25.

65. British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2008;22(4):343-96.

66. New Zealand Guidelines Group. Identification of common mental disorders and management of depression in primary care. An evidence-based best practice guideline. Wellington: Ministry of Health; 2008. http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/depression_guideline.pdf

67. British Columbia Ministry of Health. Family physician guide: for depression, anxiety disorders, early psychosis and substance use disorders. Victoria: BCMOH; 2008. http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2008/fpg_full.pdf

68. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 12:CD008851.

69. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, *et al.* Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 7:CD004185.

70. Gordon A, Mikocka-Walus A, Grzeskowiak LE, Jayasekara RS. Antidepressants for depression during pregnancy [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 8:CD010710.

71. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, *et al.* Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 7:CD006534.

72. Van Marwijk H, Allick G, Wegman F, Bax A, Riphagen II. Alprazolam for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 7:CD007139.

73. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 12:CD009138.

74. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, *et al.* Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;Issue 12:CD006528.

75. Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G. Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;Issue 12:CD008591.

76. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, *et al.* Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 3:CD006114.

77. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, *et al.* Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;Issue 2:CD006532.

78. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, *et al.* Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;Issue 3:CD006529.

79. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Caldwell DM, Davies P, *et al.* Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 10:CD008696.

80. Hunot V, Moore THM, Caldwell DM, Furukawa TA, Davies P, Jones H, *et al.* 'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 10:CD008704.

81. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, *et al.* Exercise for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;Issue 9:CD004366.

82. Caldwell D, Hunot V, Moore THM, Davies P, Jones H, Lewis G, *et al.* Behavioural therapies versus treatment as usual for depression [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008697.

83. Churchill R, Moore THM, Davies P, Caldwell D, Jones H, Lewis G, *et al.* Psychodynamic therapies versus other psychological therapies for depression [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008706.

84. Churchill R, Davies P, Caldwell D, Moore THM, Jones H, Lewis G, *et al.* Interpersonal, cognitive analytic and other integrative therapies versus treatment as usual for depression [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008703.

85. Hunot V, Moore THM, Caldwell D, Davies P, Jones H, Furukawa TA, *et al.* Cognitive behavioural therapies versus treatment as usual for depression [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008699.

86. Hunot V, Moore THM, Caldwell D, Davies P, Jones H, Lewis G, *et al.* Interpersonal, cognitive analytic and other integrative therapies versus other psychological therapies for depression [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 9:CD008702.

87. Wilson K, Mottram PG, Vassilas C. Psychotherapeutic treatments for older depressed people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;Issue 1:CD004853.

88. Feng CY, Chu H, Chen CH, Chang YS, Chen TH, Chou YH, *et al.* The effect of cognitive behavioral group therapy for depression: a meta-analysis 2000-2010. Worldviews Evid Based Nurs 2012;9(1):2-17.

89. Haute Autorité de Santé. SEROPRAM 20 mg, comprimé pelliculé sécable. B/28 (CIP : 3400933833619)
SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable. B/12 ml (CIP : 3400934653728).
Avis de la Commission de la transparence du 2 octobre 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11926_SEROPRAM_RI_PIS_Avis1_CT11926.pdf

90. Haute Autorité de Santé. SEROPLEX 5 mg, comprimé pelliculé. B/14 (CIP : 3400936428973). B/28 (CIP : 3400935993519)
SEROPLEX 10 mg, comprimé pelliculé sécable. B/28 (CIP : 3400935993748)
SEROPLEX 15 mg, comprimé pelliculé sécable. B/28 (CIP : 3400935993977)
SEROPLEX 20 mg, comprimé pelliculé sécable. B/28 (CIP : 3400935994110)
SEROPLEX 20 mg/ml solution buvable en gouttes. B/1 15 ml (CIP : 3400938204599).
Avis de la Commission de la transparence du 12 juin 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/seroplex_avis1_r1_ct11853.pdf

91. Haute Autorité de Santé. DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable. B/14 (CIP : 34009 335 253-85)
DEROXAT 20 mg/10 ml, suspension buvable. 1 flacon (CIP : 34009 349 286-04).
Avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/deroxat_avis1_ri_ct10313_2013-04-22_11-21-7_690.pdf

92. Haute Autorité de Santé. DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable. B/14 (CIP : 3400936011250). B/28 (CIP : 3400936011311).
Avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12644_DIVARIUS_avis2_RI_CT12644.pdf

93. Haute Autorité de Santé. ZOLOFT 25 mg, gélule. B/7 (CIP : 34009 355 620 6 7)
ZOLOFT 50 mg, gélule. B/28 (CIP : 34009 340 341 9 0).
Avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-7400_ZOLOFT_PIC_avis1_CT7400.pdf

94. Haute Autorité de Santé. FLOXYFRAL 50 mg, comprimé pelliculé. B/30 (CIP : 327 291-1)
FLOXYFRAL 100 mg, comprimé pelliculé. B/15 (CIP : 331 983-1).
Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/floxyfral_-_ct10944.pdf

95. Haute Autorité de Santé. PROZAC 20 mg, gélule. Boîte de 14 gélules (CIP : 331 009-5)
PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable. Boîte de 28 comprimés dispersibles sécables (CIP : 345 053-1)
PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable. Boîte de 1 flacon de 70 ml avec pipette doseuse (CIP : 336 042-0).
Avis de la Commission de la transparence du 26 septembre 2007. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4548_prozac_.pdf

96. Haute Autorité de Santé. EFFEXOR LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée. B/30 (CIP : 3400934656330)
EFFEXOR LP 75 mg, gélule à libération prolongée. B/30 (CIP : 3400934655678).
Avis de la Commission de la transparence du 2 octobre 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12473_EFFEXOR_RI_PIS_Avis2_CT12473.pdf

97. Haute Autorité de Santé. IXEL 25 mg, gélule. Boîte de 56 (CIP : 341 977-4)
IXEL 50 mg, gélule. Boîte de 56 (CIP : 341 985-7).
Avis de la Commission de la transparence du 13 janvier 2010. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/ixel_-_ct-7470.pdf

98. Haute Autorité de Santé. CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante. Boîte de 7 gélules (CIP 370 237-5). Boîte de 28 gélules (CIP 365 864-5)
CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante. Boîte de 28 gélules (CIP 365 865-1). Boîte de 100 gélules (CIP 570 777-3).
Avis de la Commission de la transparence du 8 juillet 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/cymbalta_-_ct-6356.pdf

99. Haute Autorité de Santé. ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé. B/60 (CIP : 34009 303 701 5-5)
ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé. B/50 (CIP : 34009 300 435 2-3)
ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable. B/20 (CIP : 34009 324 484 3-2)
ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable. B/5 (CIP : 34009 300 434 6-2).
Avis de la Commission de la transparence du 20 février 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/anafranil_ri_avis2_ct12026.pdf

100. Haute Autorité de Santé. PROTHIADEN 25 mg, gélules en plaquettes thermoformées. B/50 (CIP : 364 015-4)
PROTHIADEN 75 mg, comprimé enrobé. B/20 (CIP : 325 009-7).
Avis de la Commission de la transparence du 7 novembre 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/prothiaden_07112012_avis_ct11439.pdf

101. Haute Autorité de Santé. LUDIOMIL 25 mg, comprimé pelliculé sécable. B/50 (CIP : 314 023-3)
LUDIOMIL 75 mg, comprimé pelliculé. B/28 (CIP : 322 291-3).
Avis de la Commission de la transparence du 20 juin 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/ludiomil_20062012_avis_ct11379.pdf

102. Haute Autorité de Santé. QUITAXON 10 mg, comprimé pelliculé sécable. B/40 (CIP : 333 292-6)
QUITAXON 50 mg, comprimé pelliculé sécable. B/20 (CIP : 333 293-2)
QUITAXON 10 mg/ml, solution buvable en gouttes. Flacon de 30 ml avec compte-gouttes (CIP : 312 597-2)
QUITAXON 25 mg/2 ml, solution injectable en ampoule. B/10 (CIP : 312 602-6)
Avis de la Commission de la transparence du 20 juin 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/quitaxon_20062012_avis_ct11808.pdf

103. Haute Autorité de Santé. TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé. Boîte de 60, code CIP : 310 676-2
TOFRANIL 25 mg, comprimé enrobé. Boîte de 100, code CIP : 310 677-9.
Avis de la Commission de la transparence du 5 octobre 2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/tofranil_05-10-2011_avis_11384.pdf

104. Haute Autorité de Santé. LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé. Boîte de 60, code CIP : 305 730-2
LAROXYL 50 mg, comprimé pelliculé. Boîte de 20, code CIP : 305 731-9
LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable en gouttes. Flacon de 20 ml, code CIP : 305 732-5
LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable. Boîte de 12 ampoules de 2 ml, code CIP : 305 729-4.
Avis de la Commission de la transparence du 5 octobre 2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/laroxyl_-_ct-10985.pdf

105. Haute Autorité de Santé. SURMONTIL 100 mg, comprimé pelliculé sécable. B/20 (CIP : 310 226-7)
SURMONTIL 25 mg, comprimé. B/50 (CIP : 310 229-6)
SURMONTIL 4 %, solution buvable. 1 flacon de 30 ml (CIP : 310 225-0).
Avis de la Commission de la transparence du 20 juillet 2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/surmontil_-_ct-10974.pdf

106. Haute Autorité de Santé. DEFANYL 50 mg, comprimé. B/25 (CIP : 330 860-3)
DEFANYL 100 mg, comprimé. B/30 (CIP : 333 386-0).
Avis de la Commission de la transparence du 2 juin 2010. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/defanyl-_ct-7349.pdf

107. Haute Autorité de Santé. ATHYMIL 10 mg, comprimé pelliculé. B/30 (CIP : 321 504-3)
ATHYMIL 30 mg, comprimé pelliculé. B/30 (CIP : 326 117-8)
ATHYMIL 60 mg, comprimé pelliculé sécable. B/14 (CIP : 337 073-7).
Avis de la Commission de la transparence du 11 avril 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/athymil_11042012_avis_ct11117.pdf

108. Haute Autorité de Santé. NORSET 15 mg, comprimé pelliculé. B/30 (CIP : 344 541-2)
NORSET 15 mg/ml, solution buvable. 1 flacon (CIP : 359 952-3).
Avis de la Commission de la transparence du 11 avril 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/norset_11042012_avis_ct12055.pdf

109. Haute Autorité de Santé. STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé. B/30 (CIP : 34009 329 339-1 4). B/100 (CIP : 34009 558 336-0 4).
Avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12029_STABLON_ReevalSMR_avis2_CT10411_CT12029.pdf

110. Haute Autorité de Santé. MOCLAMINE 150 mg, comprimé pelliculé sécable. B/30 (CIP : 333 249-3).
Avis de la Commission de la transparence du 7 avril 2010. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/moclamine_-_ct-_8017.pdf